



10 SEP 2004

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

REC'D 06 JUN 2003

WIPO PCT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 19 MARS 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

ÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle Livre VI

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 300301

REMISE DES PIÈCES DATE 12 MARS 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0203059 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 12 MARS 2002		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 239533 SC			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE			
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION A PROPRIETES GELIFIANTES DESTINEE A LA DELIVRANCE PROLONGEE DE SUBSTANCES BIO-ACTIVES.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR			
Nom ou dénomination sociale		ETHYPHARM	
Prénoms			
Forme juridique		SOCIETE ANONYME	
N° SIREN		13111909833	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	21 rue Saint Mathieu 78550 HOUDAN	
	Code postal et ville		
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

Remplir impérativement la 2^{ème} page

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE **12 MARS 2002**

LIEU **75 INPI PARIS**

N° D'ENREGISTREMENT **0203059**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 300301

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		239533 SC
6 MANDATAIRE		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		Cabinet REGIMBEAU
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	20, rue de Chazelles
	Code postal et ville	75847 PARIS CEDEX 17
N° de téléphone (facultatif)		01 44 29 35 00
N° de télécopie (facultatif)		01 44 29 35 99
Adresse électronique (facultatif)		info@regimbeau.fr
7 INVENTEUR(S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 MODALITÉ DE REDEVANCE		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

[Signature]
92-1142

**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

[Signature]

La présente invention concerne une composition chimique thermosensible comportant un solvant organique hydrophobe, une substance dite organogélatrice, et une substance bioactive, ladite composition étant destinée à être administrée à un organisme vivant, pour la délivrance prolongée de substances bioactives.

Ladite composition a la capacité de former un organogel de façon spontanée ou par refroidissement, une fois mise au contact d'un milieu aqueux, et notamment, un liquide physiologique. Ledit organogel formé sert de support à la libération prolongée de substances bioactives par diffusion et/ou par érosion et/ou biodégradation progressive dudit organogel dans l'organisme.

La présente invention s'étend également aux utilisations qui peuvent être faites de cette composition dans le domaine thérapeutique et plus particulièrement dans le domaine de la délivrance prolongée de substances bioactives.

On entend par composition thermosensible, toute composition capable de passer de l'état liquide à l'état gel en fonction de la température et par organogel tout gel dont la phase liquide est composée par un solvant organique.

Par ailleurs, on entend par substance bioactive, toute substance ayant la capacité d'agir sur un organisme vivant ou son fonctionnement de façon à prévenir, guérir, soulager ou améliorer l'état dudit organisme.

On entend par solvant ou liquide organique hydrophobe, un solvant ou un liquide dont les molécules ou les parties de molécules présentent une certaine répulsion vis-à-vis des molécules d'eau. On entend par solvant hydrophile, un solvant dont les molécules établissent des interactions d'attraction avec les molécules d'eau.

Les gels sont depuis longtemps utilisés dans le domaine de l'industrie pour les propriétés que leur confère leur structure physique particulière.

En effet, ils correspondent à un état intermédiaire de la matière car ils sont composés à la fois d'éléments sous forme solide et d'éléments sous forme liquide. Les éléments solides formant une structure tridimensionnelle ou matrice, organisée en réseau de molécules interconnectées entre elles, ce réseau immobilisant les éléments présents sous forme liquide.

On peut classer les gels en fonction du type de liaisons qui relie entre elles les molécules de la phase solide ou en fonction du type de solvant, organique ou aqueux qui compose la phase liquide.

On appelle hydrogels, les gels dont la phase liquide est une phase aqueuse, pour les différencier des organogels dont la phase liquide est une phase organique.

Les gels dont la matrice est constituée de molécules liées entre elles par des liaisons covalentes sont généralement dans un état stable et irréversible une fois formés. A l'inverse, les gels dont la matrice solide est obtenue par des liaisons de faible énergie (type liaisons hydrogène ou liaisons de Van der Waals notamment), sont généralement des gels réversibles c'est-à-dire pouvant passer de l'état gel à l'état liquide en fonction des conditions environnantes (pH, température, force ionique etc.).

Dans le cas des gels thermosensibles, la température à laquelle est observé le changement d'état est appelée température de transition. Dans le cas particulier des systèmes présentant un comportement d'hystérèse, la température de transition gel/liquide est différente de la température de transition liquide/gel.

Ainsi, les gels sont notamment utilisés dans l'industrie pharmaceutique, pour leur capacité de rétention vis-à-vis de molécules bioactives, notamment dans le cadre d'une administration de substances actives par voie transcutanée.

Cette propriété de rétention a par ailleurs été exploitée pour une utilisation des gels comme vecteurs de délivrance prolongée de médicaments.

Ainsi, le brevet US 4 902,624 décrit l'utilisation d'un hydrogel

à base de gélatine, qui, diluée dans une solution de sérum physiologique contenant la substance bioactive va s'en imprégner pour former une structure gélifiée qui pourra être implantée dans l'organisme par voie chirurgicale au niveau sous cutané. Le gel implanté libère de façon
5 progressive la substance active qu'il contient par érosion progressive dudit gel.

Cependant, ce type d'utilisation nécessite d'implanter *in situ* par voie chirurgicale, un gel préalablement formé. Cette opération reste donc à la fois coûteuse et contraignante pour le patient.

10 Pour pallier cet inconvénient, des hydrogels implantables se formant *in situ* ont été développés. Ainsi, le brevet US N° 5,863,551 décrit l'utilisation d'une composition à base d'acrylamide N-substitué, d'un agent de liaison et d'un sucre complexe pour la formation d'un hydrogel implantable. Ce gel poreux se forme *in situ*, par polymérisation spontanée du sucre complexe
15 après avoir été injecté sous forme liquide dans la zone désirée.

L'hydrogel ainsi formé *in situ* ou plus exactement *in vivo* contient au moins 80 % d'eau. Il est utilisé dans le but d'offrir aux cellules en développement un environnement tridimensionnel stable.

De tels hydrogels à formation *in situ* ont également été utilisés pour la
20 délivrance retardée de médicaments. Ainsi, plus récemment la demande de brevet US N° 20010007673 décrit l'utilisation d'un hydrogel se formant *in vivo* destiné à la délivrance retard de molécules bioactives, notamment de protéines. Une composition à base d'alginate, d'un ion métallique polyvalent et de la substance active désirée, est injectée sous forme liquide et passe
25 sous forme gel une fois implantée dans l'organisme. La gélification s'opère là encore par rétention des liquides physiologiques dans la matrice constituée par les molécules d'alginate. Cet hydrogel permet une diffusion retardée de la substance bioactive dans les liquides de l'organisme.

Par ailleurs, le brevet US n° 5 575 815 décrit l'implantation intra-
30 cavitales, i.e. intra-artérielle ou intraveineuse, d'une composition liquide aqueuse qui se transforme ou se viscosifie en hydrogel *in vivo*. L'utilisation de ce gel pour l'incorporation de substances actives est prévue, notamment

pour l'angioplastie. Les hydrogels utilisés sont constitués de polymères polyéthers.

Cependant, le principal inconvénient de ces hydrogels réside dans leur faible efficacité à la délivrance sur de longues périodes de temps de substances bioactives hydrophiles. Cela est dû notamment à leur importante proportion en eau qui leur confère une forte porosité, conduisant les substances bioactives hydrophiles présentes dans de tels gels à être relativement vite éliminées dans la circulation. Ce phénomène de diffusion est particulièrement important pour des molécules de petite taille très hydrophiles telles que certains médicaments hydrophiles ou certains peptides hydrophiles par exemple. L'efficacité de la libération prolongée de ces substances s'en trouve donc réduite.

L'objet de la présente invention est de fournir une nouvelle composition pharmaceutique ayant la capacité de former un organogel permettant la libération sur de longues périodes de temps de substances actives.

De plus, l'objet de la présente invention est également de fournir un tel support de libération retardée à la fois biocompatible et biodégradable permettant en outre d'être administré sous forme liquide, c'est-à-dire de façon aisée, rapide et peu coûteuse.

Les organogels ont déjà été utilisés comme support permettant la libération retardée de principe actif.

Ainsi la demande de brevet n° WO 97/15287 décrit une matrice polymère biodégradable injectée en sous cutané ou intramusculaire sous forme gel qui libère progressivement le principe actif qu'elle contient en passant à l'état liquide dans l'organisme. Cette matrice constituée de deux copolymères hydrophobes contient un liquide aqueux dans lequel est dissout le principe actif. Ce document divulgue l'administration parentérale d'un organogel hydrophobe qui se liquéfie une fois injecté dans l'organisme.

La présente invention a au contraire pour objet un organogel hydrophobe qui est in vivo après avoir été appliqué sous forme liquide. De

La demande de brevet n° WO 94/08623 divulgue un organogel hydrophobe contenant de la lécithine et un solvant de la lécithine hydrophobe utilisé pour la libération retardée de protéine. Le gel se forme in vivo, à partir d'une solution injectée en intramusculaire ou en sous cutané, par absorption d'eau à partir du milieu interstitiel lors de l'injection.

Au contraire, l'organogel hydrophobe de la présente invention ne se forme pas par absorption de l'eau environnante.

La présente invention concerne une composition liquide thermosensible à propriétés gélifiantes comprenant un liquide organique hydrophobe, une substance dite organogélatrice, et une substance bioactive.

La substance organogélatrice est constituée de molécules capables de se lier entre elles par des liaisons de faible énergie si bien que l'auto-assemblage de ces molécules est avantageusement thermoréversible.

La composition thermosensible sous forme liquide selon l'invention contient un liquide organique hydrophobe, une substance organogélatrice dont les molécules ont la capacité de se lier entre elles par liaisons de faible énergie, et une substance bioactive. Elle passe sous forme d'organogel lorsqu'elle entre en contact avec un liquide physiologique, lors de son administration à un corps animal, en particulier l'homme, en particulier lors de l'injection dans l'organisme, par exemple à l'aide d'une seringue conventionnelle, par voie parentérale extra vasculaire, ou intramusculaire sous cutanée.

On entend par voie parentérale extra vasculaire toute voie de pénétration dans l'organisme autre que la voie digestive et la voie vasculaire (veines, artères et vaisseaux sanguins).

La composition de l'invention peut également être administrée par voie intra-oculaire, par voie intracavitaire ou sur des prothèses préalablement à leur application, par voie vaginale, sur une plaie ouverte ou lors d'une intervention chirurgicale.

De nombreux documents décrivent des compositions pour usage topique contenant des organogels à base de lécithines (voir par exemple US N° 6 306 383). La lécithine est un mélange de phospholipides de faible poids

moléculaire. Les lécithines sont amphotères, elles sont solubles dans l'alcool et elles forment une émulsion avec l'eau. Les organogels de lécithine ont été décrits comme véhicules utiles pour faciliter la pénétration des molécules à faible poids moléculaire (Willmann, H., et autres, " Organogel lécithine
 5 comme matrice pour le transport transdermique des médicaments", J. Pharm. Sci., vol. 81, 1992). Les organogels de lécithine sont obtenus en ajoutant un peu d'eau à une solution de lécithine dans des solvants organiques tel que le palmitate d'isopropyle ou le cyclooctane. Dans ces documents, l'eau est ajoutée pour former le gel désiré si bien que l'organogel
 10 est formé avant son application sur la peau.

Au contraire, les organogels de la présente invention sont sous forme liquide quand on les administre à un organisme vivant et prennent la forme de gel une fois qu'ils entrent en contact avec un liquide physiologique. Par ailleurs, les lécithines ne constituent pas des substances organogélatrices
 15 telles que définies dans le cadre de la présente invention.

On entend par liquide physiologique, tout liquide circulant dans un corps animal, tel que par exemple le liquide lymphatique, le liquide lacrymal, le liquide céphalo-rachidien, le liquide amniotique, le liquide parentéral et le sang.

L'organogel formé à partir de la composition selon l'invention possède des capacités de rétention de molécules bioactives et plus particulièrement de molécules d'un poids inférieur à 100 000 dalton présentant un caractère hydrophile, permettant d'envisager une libération desdites molécules dans l'organisme sur des périodes supérieures à 3 jours.

Enfin, ledit organogel formé dans l'organisme à partir de la composition selon l'invention a la capacité de s'éliminer lentement par érosion et/ou biodégradation progressive, sans toxicité pour l'organisme où il est implanté.

Cette propriété de gélification *in situ* conforme à l'invention est obtenue par l'utilisation d'un solvant organique hydrophobe, constituant la phase organique dudit organogel et par une substance organogélatrice (ou

Les molécules constituant cette substance organogélatrice, sont du type notamment des dérivés esters d'acides gras d'acides aminés qui ont la capacité de s'auto-assembler spontanément pour former une matrice immobilisant ledit solvant organique hydrophobe. Cet auto-assemblage
5 moléculaire peut se réaliser par des liaisons hydrogène s'établissant entre les groupements de type alcool (-OH), acide (-COOH), amine (-NH ou NH₂) portés par les molécules organogélatrices.

Si nécessaire, la gélification de la composition liquide est induite par refroidissement du site d'application de la composition ou par diffusion d'un
10 solvant organique hydrophile ajouté à la composition de l'invention.

La demanderesse a sélectionné des solvants organiques hydrophiles capables de créer des liaisons faibles (ex. : ponts hydrogène) avec les molécules de substance organogélatrice, et capables de diffuser dans les milieux aqueux pour réaliser la composition selon l'invention.

15 Ainsi, le solvant organique hydrophile, introduit dans le mélange formant la composition selon l'invention va entrer en compétition avec les molécules de substance organogélatrice, en créant avec lesdites molécules des liaisons faibles (ex. : ponts hydrogène) empêchant les dites molécules de s'auto-assembler en un réseau dense et uni. La composition selon
20 l'invention restera donc sous forme liquide tant que les molécules dudit solvant organique hydrophile resteront liées aux molécules de l'organogélateur.

L'utilisation selon la présente invention de la réversibilité des liaisons faibles va avantageusement permettre à la matrice organogélatrice de se ré-
25 assembler dès lors que ledit solvant organique hydrophile aura diffusé dans le milieu environnant.

Ainsi, dès son entrée en contact avec une solution aqueuse et plus particulièrement avec les liquides physiologiques tels que le liquide interstitiel, la lymphe ou le liquide intra péritonéal par exemple, ledit solvant
30 organique hydrophile présent dans la composition conforme à l'invention va diffuser dans ledit liquide environnant du fait de son hydrophilie.

La diffusion dudit solvant organique hydrophile va alors permettre l'auto-assemblage des molécules de ladite substance organogélatrice. Cet auto-assemblage, en créant un réseau structuré, va permettre la rétention dudit liquide organique hydrophobe, faisant passer ladite composition de l'état liquide à l'état gel.

La présente invention offre donc un système simple de gélification *in situ* spontanée, et d'administration aisée.

Par ailleurs, la présente invention repose sur les propriétés d'hystérèse observées par la demanderesse sur des organogels à base de substances organogélatrices conformes à l'invention. On entend par hystérèse le phénomène physique observé notamment pour les compositions gélifiables, représentant l'écart existant entre la température de transition gel/liquide et la température de transition liquide/gel. Ces propriétés permettent en effet de concevoir une composition conforme à l'invention qui soit liquide, donc facilement injectable, à température ambiante (ou à une température avoisinant la température ambiante). De plus, ces propriétés permettent également de réaliser un organogel selon l'invention qui, une fois formé *in vivo*, va rester sous forme gel à la température corporelle de l'organisme considéré. En effet, un tel organogel, qu'il soit formé par diffusion ou simple refroidissement, possède une température de transition gel/liquide supérieure à la température du site d'injection ou d'application. De ce fait, il est parfaitement stable dans ledit organisme.

Enfin, la présente invention a l'avantage de fournir un support de libération prolongée de médicaments ou d'autres substances actives. En effet, l'organogel formé dans l'organisme et conforme à la présente invention comporte une véritable structure matricielle organisée qui a peu d'affinité pour le milieu aqueux environnant et permet donc une libération lente de la substance active par diffusion, érosion ou biodégradation progressive dudit organogel.

La présente invention fournit donc un support simple, efficace et facile d'administration permettant une libération prolongée dans l'organisme d'une

bioactives et plus particulièrement de molécules à caractère hydrophile d'un poids inférieur à 100 000 dalton.

En outre, la composition selon la présente invention a l'avantage d'être extrêmement peu coûteuse, tant sur le plan de la fabrication comme
 5 cela est décrit plus loin, que sur le plan du conditionnement et de l'administration.

Les substances organogélatrices conformes à l'invention sont des substances dont les molécules ont la capacité de se lier entre elles par liaisons de faible énergie, et notamment par liaisons hydrogène, permettant
 10 la formation d'une matrice thermosensible. Ces molécules sont notamment des molécules de faible poids moléculaire présentant des extrémités acide (-COOH) ou alcool (-OH) ou encore amine (-NH₂ ou -NH) par exemple.

Par ailleurs ces substances sont préférentiellement biocompatibles et ne donnent pas lieu à des métabolites toxiques ou dangereux pour
 15 l'organisme lors de leur dégradation par ce dernier.

On utilisera préférentiellement des dérivés esters d'acides gras d'acides aminés tels que l'alanine, présentant à la fois une bonne biocompatibilité et un pouvoir organogélateur satisfaisant et surtout conférant
 20 au système gélifié des propriétés d'hystérèse. Ces propriétés se traduisent par un passage de l'état liquide à l'état gel à une température différente de celle observée lors du passage de la forme gel à la forme liquide de ladite composition. La demanderesse a le mérite d'avoir remarqué que l'écart entre ces deux températures de transition est variable en fonction du type de solvant organique hydrophobe utilisé, et de la quantité de substance
 25 organogélatrice utilisée.

Ainsi, la demanderesse a réalisé des compositions conformes à l'invention dont les températures de transition et les écarts entre ces températures sont ajustables par simple modification de ces deux paramètres. Les résultats traduisant ces variations sont représentés sur les
 30 figures 1 et 2.

La figure 1 représente le diagramme des températures de transition Liquide-gel (lignes pleines) et Gel-liquide (lignes pointillées) du N-lauroyl L-

bioactives et plus particulièrement de molécules à caractère hydrophile d'un poids inférieur à 100 000 dalton.

En outre, la composition selon la présente invention a l'avantage d'être extrêmement peu coûteuse, tant sur le plan de la fabrication comme
 5 cela est décrit plus loin, que sur le plan du conditionnement et de l'administration.

Les substances organogélatrices conformes à l'invention sont des substances dont les molécules ont la capacité de se lier entre elles par liaisons de faible énergie, et notamment par liaisons hydrogène, permettant
 10 la formation d'une matrice thermosensible. Ces molécules sont notamment des molécules de faible poids moléculaire présentant des extrémités acide (-COOH) ou alcool (-OH) ou encore amine (-NH₂ ou -NH) par exemple.

Par ailleurs ces substances sont préférentiellement biocompatibles et ne donnent pas lieu à des métabolites toxiques ou dangereux pour
 15 l'organisme lors de leur dégradation par ce dernier.

On utilisera préférentiellement des dérivés d'acides aminés ou dérivés esters d'acides gras d'acides aminés tels que l'alanine, présentant à la fois une bonne biocompatibilité et un pouvoir organogélateur satisfaisant et surtout conférant au système gélifié des propriétés d'hystérèse. Ces
 20 propriétés se traduisent par un passage de l'état liquide à l'état gel à une température différente de celle observée lors du passage de la forme gel à la forme liquide de ladite composition. La demanderesse a le mérite d'avoir remarqué que l'écart entre ces deux températures de transition est variable en fonction du type de solvant organique hydrophobe utilisé, et de la quantité
 25 de substance organogélatrice utilisée.

Ainsi, la demanderesse a réalisé des compositions conformes à l'invention dont les températures de transition et les écarts entre ces températures sont ajustables par simple modification de ces deux paramètres. Les résultats traduisant ces variations sont représentés sur les
 30 figures 1 et 2.

La figure 1 représente le diagramme des températures de transition

Alanine Méthyle ester (LAM) en présence de benzoate de benzyle (cercles) ou d'un mélange benzoate de benzyle/ alcool benzylique à 5 % (triangles).

La figure 2 représente le diagramme des températures de transition Liquide-gel (lignes pleines) et Gel-liquide (lignes pointillées) du LAM en
5 présence d'huile de soja (losanges) ou de Labrafac® CC (carrés).

Préférentiellement, l'écart entre ces deux températures de transition est choisi pour que la température de transition liquide/gel soit inférieure à la température corporelle de l'organisme vivant considéré et que la température de transition gel/liquide soit supérieure à la susdite température.

10 Ainsi, on utilisera préférentiellement des dérivés esters de l'alanine tels que le N-lauroyl L-alanine méthyle ester comme substance organogélatrice conforme à l'invention.

La quantité de substance organogélatrice est fonction du type de solvant organique hydrophobe employé et de la température de transition
15 qu'on souhaite choisir pour l'organogel conforme à l'invention.

Cependant, la proportion de cette substance est avantageusement choisie entre 0,5 et 50 % en poids du poids total de ladite composition.

La demanderesse a constaté que l'utilisation comme substance organogélatrice du N-lauroyl L-alanine méthyle ester permet à ladite
20 composition de passer à l'état gélifié par simple refroidissement sous le seuil de transition liquide/gel et de demeurer à l'état gel à une température dépassant la température de transition liquide/gel en particulier la température de l'organisme vivant.

En effet, la demanderesse a remarqué que ledit organogel formé par
25 refroidissement est stable dans l'intervalle de températures comprises entre la température de transition liquide/gel et la température de transition gel/liquide.

L'ensemble de ces constatations a conduit la demanderesse à élaborer une composition thermosensible à propriétés gélifiantes ayant la
30 capacité de passer sous forme gélifiée par simple refroidissement local et de conserver cet état gélifié à la température corporelle. Dans ce cas particulier de l'invention, la quantité de solvant organique hydrophile peut être

Alanine Méthyle ester (LAM) en présence de benzoate de benzyle (cercles) ou d'un mélange benzoate de benzyle/ alcool benzylique à 5 % (triangles).

La figure 2 représente le diagramme des températures de transition Liquide-gel (lignes pleines) et Gel-liquide (lignes pointillées) du LAM en présence d'huile de soja (losanges) ou de Labrafac® CC (carrés).

Préférentiellement, l'écart entre ces deux températures de transition est choisi pour que la température de transition liquide/gel soit inférieure à la température corporelle de l'organisme vivant considéré dans le cas où l'organogel est administré sans solvant organique hydrophile et que la température de transition gel/liquide soit supérieure à la susdite température.

Ainsi, on utilisera préférentiellement des dérivés esters de l'alanine tels que le N-lauroyl L-alanine méthyle ester ou le N-lauroyl L-alanine éthyle ester comme substance organogélatrice conforme à l'invention.

La quantité de substance organogélatrice est fonction du type de solvant organique hydrophobe employé et de la température de transition qu'on souhaite choisir pour l'organogel conforme à l'invention.

Cependant, la proportion de cette substance est avantageusement choisie entre 0,5 et 50 % en poids du poids total de ladite composition.

La demanderesse a constaté que l'utilisation comme substance organogélatrice du N-lauroyl L-alanine méthyle ester permet à ladite composition de passer à l'état gélifié par simple refroidissement sous le seuil de transition liquide/gel et de demeurer à l'état gel à une température dépassant la température de transition liquide/gel en particulier la température de l'organisme vivant.

En effet, la demanderesse a remarqué que ledit organogel formé par refroidissement est stable dans l'intervalle de températures comprises entre la température de transition liquide/gel et la température de transition gel/liquide.

L'ensemble de ces constatations a conduit la demanderesse à élaborer une composition thermosensible à propriétés gélifiantes ayant la capacité de passer sous forme gélifiée par simple refroidissement local et de conserver cet état gélifié à la température corporelle. Dans ce cas particulier

extrêmement réduite, voire nulle puisque la gélification s'opère par un refroidissement de ladite composition et non plus par diffusion dudit solvant organique hydrophile.

5 Ce mode de réalisation est particulièrement avantageux puisqu'il permet de s'affranchir de la présence du solvant organique hydrophile et donc de simplifier encore le procédé de préparation de la composition selon l'invention et également de diminuer son coût de revient.

10 Ainsi, selon un mode de réalisation particulier, la composition thermosensible selon l'invention contient une proportion de N-lauroyl L-alanine méthyle ester suffisante pour permettre le passage de ladite composition de l'état liquide à l'état d'organogel par simple refroidissement de ladite composition au contact de son site d'injection dans l'organisme.

15 Un tel refroidissement doit être suffisant pour faire passer ladite composition, appliquée sous forme liquide, à sa forme gélifiée. Ce refroidissement qui peut être opéré par apposition externe d'un objet froid tel qu'un pain de glace ou une compresse froide ou tout autre moyen refroidissant autour du site d'injection, doit permettre un abaissement local sous la température de transition liquide/gel de ladite composition.

20 La composition selon l'invention est donc préférentiellement sous forme liquide à la température du site d'application, possède une température de transition gel/liquide supérieure à la température corporelle et une température de transition liquide/gel inférieure à la température de l'organisme considéré ou de la zone d'implantation du gel. En effet, la température cutanée peut être inférieure de quelques degrés à la
25 température générale de l'organisme.

Dans un mode de réalisation préféré, la proportion en N-lauroyl L-alanine méthyle ester de ladite composition est suffisante pour que la température de transition liquide/gel soit inférieure à la température corporelle (37°C en général) et que la température de transition gel/liquide,
30 soit supérieure à la température corporelle (37 °C en général).

D'une manière encore plus préférentielle, la composition selon l'invention doit comporter une température de transition liquide/gel inférieure à 30°C et une température de transition gel/liquide supérieure à + 35°C.

5 Ainsi, la composition selon l'invention est préférentiellement une composition dont l'intervalle entre la température de transition liquide/gel et la température de transition gel/liquide est avantageusement d'au moins 20°C, la température de transition liquide/gel étant préférentiellement comprise entre +5°C et + 36°C.

10 Les solvants organiques hydrophobes utilisables pour la réalisation de la composition selon la présente invention appartiennent au groupe des solvants organiques non miscibles à l'eau capables de créer une structure de type organogel, en présence d'une quantité suffisante de substance dite organogélatrice telle que décrite ci-dessus.

15 Ces solvants sont préférentiellement biocompatibles, c'est-à-dire tolérés par l'organisme hôte, ne déclenchant pas ou peu de réaction immunitaire, de type inflammatoire ou allergique par exemple.

Enfin, on notera qu'il est préférable d'utiliser des solvants organiques hydrophobes liquides à température ambiante ce qui simplifie le procédé de fabrication et d'administration de la composition conforme à l'invention.

20 On utilisera préférentiellement des solvants organiques pouvant être dégradés de manière lente, c'est-à-dire, non rapidement métabolisés par les enzymes présentes sur le site d'injection, et notamment par les lipases.

25 Ainsi, les solvants organiques hydrophobes conformes à l'invention appartiennent au groupe comprenant les huiles végétales, les huiles semi-synthétiques et certains esters d'acides gras, notamment du glycérol (en particulier biglycérides et triglycérides)

30 On peut ainsi envisager l'utilisation d'huiles végétales biocompatibles telles que l'huile de soja, l'huile de maïs, l'huile de coton, l'huile d'arachide, l'huile d'olive, l'huile de ricin, l'huile de sésame ou l'huile d'amande par exemple.

On utilisera préférentiellement comme solvant organique

comportement de gélification adéquat, une biodégradabilité lente et une excellente biocompatibilité.

Parmi les esters d'acides gras utilisables à titre de solvants organiques hydrophobes conformes à l'invention, on peut citer par exemple
5 l'oléate d'éthyle ou le myristate d'isopropyle notamment.

Plus préférentiellement, on utilisera des esters d'acides gras du glycérol, notamment les triglycérides. Encore plus préférentiellement, on utilisera les triglycérides à chaîne moyenne (inférieure à 18 atomes de carbone) tels que le Labrafac CC® comportant deux acides gras de 8 et 10
10 atomes de carbone.

Parmi les solvants synthétiques ou semi-synthétiques utilisables comme solvants organiques hydrophobes conformément à la présente invention, on peut citer notamment le squalène, le benzoate de benzyle, le chlorure de benzyle, et les mélanges benzoate de benzyle/alcool benzylique.
15

On peut aussi combiner huiles et solvants organiques hydrophobes synthétiques.

On entend par solvant organique hydrophile selon l'invention, un solvant ayant une affinité importante pour les milieux aqueux, c'est-à-dire miscible à l'eau.

20 Le type de solvant organique hydrophile susceptible d'être utilisé dans la présente invention, est avantageusement un solvant capable d'agir comme agent de déstabilisation de l'organogel, c'est-à-dire susceptible de créer des liaisons faibles avec les molécules d'organogélateur. Un tel solvant est par ailleurs avantageusement biocompatible, c'est-à-dire toléré par l'organisme,
25 de telle sorte que sa diffusion n'entraîne pas ou peu de réaction immunitaire de type inflammatoire ou allergique. On utilisera donc de manière préférentielle pour la réalisation de la présente invention, un solvant ayant fait l'objet d'une approbation pour usage parentéral.

Ledit solvant organique hydrophile conforme à l'invention sera utilisé
30 avantageusement dans des proportions inférieures à 60 % en poids de ladite composition, et plus préférentiellement inférieures à 20 %.

On peut citer parmi les solvants hydrophiles les solvants tels que les alcools comme l'éthanol, le glycérol, le propylène glycol, le poly(éthylène) glycol de faible poids moléculaire, l'alcool benzylique ou le chlorobutanol et leurs mélanges. Par ailleurs d'autres solvants miscibles à l'eau peuvent être envisagés, tels que le diméthyle sulfoxide (DMSO), le N-méthyl-pyrrolidone, le N-N-Diméthylacétamide, le furfural, le glycérol formol, l'isopropylidène glycérol, le lactate d'éthyle, l'acide acétique ou l'acide lactique et leurs mélanges.

Ces exemples ne sont pas limitatifs et on peut tout à fait concevoir de réaliser l'invention à partir d'autres composés organiques hydrophiles qui auraient des propriétés déstabilisatrices de gel, c'est-à-dire la capacité de créer des liaisons faibles avec la substance organogélatrice conforme à l'invention.

Les substances bioactives susceptibles d'être libérées dans l'organisme à partir de l'organogel conforme à la présente invention sont avantageusement des substances difficilement conditionnables pour une libération de façon prolongée telles que les molécules de faible poids moléculaire à caractère hydrophile ou très hydrophile. Avantageusement, ladite substance bioactive sera utilisée dans des proportions de 0,5 à 70 % en poids de la composition selon l'invention.

Ainsi, la demanderesse a testé le relargage à partir d'un organogel préformé de molécules de dextran marquées avec une molécule fluorescente : le FITC (Fluoro-Iso Thio Cyanate).

Le profil de libération du dextran a été suivi *in vitro* sur 20 jours par dosage de la fluorescence comme le montre la figure N° 3. La fluorescence a été mesurée par des prélèvements réguliers d'une solution aqueuse de tampon phosphate salin.

Ainsi, on peut concevoir la libération sur des périodes supérieures à 3 jours de protéines d'intérêt thérapeutique telles que l'interféron α , l'interféron β , la somatostatine, la calcitonine, l'héparine, les interleukines ou l'endorphine, les peptides, les acides aminés ou les oligomères.

On peut citer parmi les solvants hydrophiles les solvants tels que les alcools comme l'éthanol, le glycérol, le propylène glycol, le poly(éthylène) glycol de faible poids moléculaire, l'alcool benzylique ou le chlorobutanol et leurs mélanges. Par ailleurs d'autres solvants miscibles à l'eau peuvent être envisagés, tels que le diméthyle sulfoxyde (DMSO), le N-méthyl-pyrrolidone, le N-N-Diméthylacétamide, le furfural, le glycérol formol, l'isopropylidène glycérol, le lactate d'éthyle, l'acide acétique ou l'acide lactique et leurs mélanges.

Ces exemples ne sont pas limitatifs et on peut tout à fait concevoir de réaliser l'invention à partir d'autres composés organiques hydrophiles qui auraient des propriétés déstabilisatrices de gel, c'est-à-dire la capacité de créer des liaisons faibles avec la substance organogélatrice conforme à l'invention.

Les substances bioactives susceptibles d'être libérées dans l'organisme à partir de l'organogel conforme à la présente invention sont avantageusement des substances difficilement conditionnables pour une libération de façon prolongée telles que les molécules de faible poids moléculaire à caractère hydrophile ou très hydrophile. Avantageusement, ladite substance bioactive sera utilisée dans des proportions de 0,5 à 70 % en poids de la composition selon l'invention.

Ainsi, la demanderesse a testé le relargage à partir d'un organogel préformé de molécules de dextran marquées avec une molécule fluorescente : le FITC (Fluoro-Iso Thio Cyanate).

Le profil de libération du dextran a été suivi *in vitro* sur 20 jours par dosage de la fluorescence comme le montre la figure N° 3. La fluorescence a été mesurée par des prélèvements réguliers d'une solution aqueuse de tampon phosphate salin.

Ainsi, on peut concevoir la libération sur des périodes supérieures à 3 jours de protéines notamment d'intérêt thérapeutique telles que l'interféron α , l'interféron β , la somatostatine, la calcitonine, l'héparine, les interleukines ou l'erythropoïétine, de peptides, d'acides aminés ou de vitamines.

Ces exemples ne sont en aucun cas limitatifs et d'autres types de molécules, en particulier d'autres protéines peuvent tout à fait être envisagées pour une telle libération prolongée à partir d'un organogel conforme à l'invention.

5 On peut envisager le relargage dans l'organisme à partir de l'organogel selon l'invention, de molécules telles que certaines hormones et notamment certaines hormones peptidiques telles que l'hormone de croissance humaine ou l'hormone thyroïdienne.

10 Ainsi, on peut prévoir d'utiliser la présente invention pour la libération prolongée dans l'organisme d'acides nucléiques, d'oligonucléotides ou de dérivés d'acides nucléiques notamment.

De même, on peut tout à fait concevoir de réaliser la présente invention dans le but de solubiliser puis de libérer de façon prolongée des substances bioactives hydrophobes, c'est-à-dire présentant une forte affinité pour l'organogel et une faible affinité pour le milieu aqueux environnant.

15 La présente invention est donc utilisable pour un grand nombre de substances à intérêt thérapeutique ou médical pour lesquelles on souhaite une libération prolongée dans l'organisme.

20 A titre d'exemple, la composition selon la présente invention peut être préparée de la manière suivante.

Cas d'un système de gélification par diffusion

On procède tout d'abord à la dissolution spontanée ou par chauffage et/ou agitation de l'organogélificateur dans le solvant organique hydrophile.

25 Puis on incorpore la substance active et le (les) solvant(s) organique(s) hydrophobe(s) à ce mélange, deux cas peuvent alors se présenter :

a) Soit la substance active est soluble dans la phase organique ainsi formée :
30 Dans ce cas, on solubilise la substance active dans la phase organique formée. La solubilisation s'opère spontanément ou par chauffage, avec ou

On peut également prévoir dans ce cas la dissolution de ladite substance active directement dans le solvant organique hydrophobe.

b) Soit la substance active est peu ou pas soluble dans la phase organique :

5 Dans ce cas, on procède tout d'abord au "mouillage" de la substance active en la dispersant dans la phase organique formée par le solvant organique hydrophile et la substance organogélatrice. Après agitation, il se forme alors une suspension de substance active dans le mélange. Cette suspension pourra alors être ajoutée aux autres constituants de la
10 composition selon la présente invention.

 Il est aussi possible de dissoudre la substance active dans une quantité juste suffisante d'eau. Cette solution de substance active va être ajoutée à la phase organique formée par le solvant organique hydrophile et la substance organogélatrice. On procède ensuite à l'émulsion de cette
15 phase aqueuse dans la phase organique par agitation vive. Plus vive est l'agitation, plus petite est la taille des particules aqueuses formées dans la suspension organique et plus stable est l'émulsion. Cette émulsion va ensuite pouvoir être utilisée pour la préparation d'une composition conforme à l'invention.

20 Il est à noter, toutefois, que cette technique utilisant une émulsion, a l'avantage de conserver les molécules complexes de substance active dans un micro environnement aqueux, ce qui limite beaucoup les perturbations dont elles peuvent faire l'objet lorsqu'elles sont soumises au changement d'environnement.

25 On ajoute ensuite au mélange précédemment obtenu le solvant organique hydrophobe, éventuellement sous agitation et/ou chauffage modéré jusqu'à obtenir un mélange homogène.

 Ce mélange homogène selon l'invention peut alors être injecté dans un organisme vivant par voie parentérale extra vasculaire à l'aide d'une
30 seringue conventionnelle pour injections sous cutanées. Après un temps de latence qui dépend de la formulation choisie, on assiste à la formation d'un

On peut également prévoir dans ce cas la dissolution de ladite substance active directement dans le solvant organique hydrophobe.

b) Soit la substance active est peu ou pas soluble dans la phase organique :

5 Dans ce cas, on procède tout d'abord au "mouillage" de la substance active en la dispersant dans la phase organique formée par le solvant organique hydrophile et la substance organogélatrice. Après agitation, il se forme alors une suspension de substance active dans le mélange. Cette suspension pourra alors être ajoutée aux autres constituants de la composition selon la présente invention.

10 Il est aussi possible de dissoudre la substance active dans une quantité juste suffisante d'eau. Cette solution aqueuse de substance active va être ajoutée à la phase organique formée par le solvant organique hydrophile et la substance organogélatrice. On procède ensuite à l'émulsion de cette phase aqueuse dans la phase organique par agitation vive. Plus vive est l'agitation, plus petite est la taille des particules aqueuses formées dans la suspension organique et plus stable est l'émulsion. Cette émulsion va ensuite pouvoir être utilisée pour la préparation d'une composition conforme à l'invention.

20 Il est à noter, toutefois, que cette technique utilisant une émulsion, a l'avantage de conserver les molécules complexes de substance active dans un micro environnement aqueux, ce qui limite beaucoup les perturbations dont elles peuvent faire l'objet lorsqu'elles sont soumises au changement d'environnement.

25 On ajoute ensuite au mélange précédemment obtenu le solvant organique hydrophobe, éventuellement sous agitation et/ou chauffage modéré jusqu'à obtenir un mélange homogène.

30 Ce mélange homogène selon l'invention peut alors être injecté dans un organisme vivant par voie parentérale extra vasculaire à l'aide d'une seringue conventionnelle pour injections sous cutanées. Après un temps de latence qui dépend de la formulation choisie, on assiste à la formation d'un

durcissement sur le site d'injection, preuve de la formation *in vivo* de l'organogel selon l'invention.

5 S'il n'est pas extrait de manière chirurgicale, ledit organogel va, suivant sa taille et la nature des composants qui le constituent, être biodégradé et/ou s'éroder progressivement à plus ou moins longue échéance dans l'organisme. Cette biodégradation progressive va entraîner le relargage de la substance active éventuellement contenue dans l'organogel selon l'invention.

10 On choisira préférentiellement de réaliser de tels organogels dont la biodégradation sera comprise sur des périodes supérieures à 3 jours.

Cas d'un système de gélification par refroidissement

Dans ce cas, on mélange tout d'abord la substance organogélatrice dotée de propriétés d'hystérèse avec le solvant organique hydrophobe.

15 Puis on procède à l'incorporation de la substance active dans ce mélange. Si la substance active est organosoluble, elle sera dissoute dans le mélange directement ou par faible agitation. Dans le cas où la substance active est peu ou pas organosoluble, on procède comme précédemment à la dispersion de cette dernière dans la phase organique ou à la réalisation d'une émulsion stable de substance active préalablement dissoute dans l'eau, dans la phase organique formée.

20 La composition ainsi formée est stable et préférentiellement liquide à la température ambiante. Elle est injectée par exemple par voie parentérale extravasculaire.

25 Immédiatement après l'injection, un objet froid (ou tout autre système de refroidissement) est maintenu au contact du site d'injection pendant une durée suffisante pour permettre la gélification *in situ* de la composition selon la présente invention.

30 Lorsque la gélification est accomplie, le système de refroidissement est retiré. Le site d'injection regagne alors la température corporelle, l'organogel selon l'invention restant stable à ladite température.

La composition thermosensible à propriétés gélifiantes conforme à l'invention peut être utilisée par exemple à la délivrance retard de substances bioactives sur de longues périodes, c'est-à-dire sur des périodes d'au moins un jour, généralement supérieures à 3 jours. Cette composition peut donc servir de support à la délivrance retard de tout type de substances, notamment de substances à intérêt thérapeutique ou médical.

On peut ainsi prévoir l'utilisation de la composition thermosensible conforme à l'invention pour la délivrance retard de médicaments nécessitant d'être maintenu à un taux sanguin constant. Cette invention se révèle donc particulièrement intéressante pour les médicaments administrés ordinairement par plusieurs prises quotidiennes destinées à maintenir un taux thérapeutique efficace dans l'organisme.

On peut ainsi envisager l'utilisation de l'invention pour des substances thérapeutiques telles que la morphine ou les médicaments agissant comme régulateurs du système cardio-vasculaire ou du système nerveux.

De même, on peut concevoir l'utilisation de la composition selon l'invention dans le but de pallier certaines carences de l'organisme, notamment en vitamines ou en hormones. Ainsi, la présente invention peut servir de support à la délivrance prolongée d'hormones nécessitant une prise quotidienne, et encore aujourd'hui administrées par injection, mode d'administration douloureux et contraignant. Un tel support de libération par organogel, de part son administration aisée, son innocuité et son faible coût permettrait de s'affranchir de ces contraintes pour le patient.

Cette composition peut également être utilisée pour la fabrication d'un médicament destiné à être injecté dans l'organisme par voie parentérale extravasculaire et notamment par voie sous cutanée, intradermique, intrapéritonéale ou intramusculaire, par voie intra-oculaire ou intravasculaire, par voie vaginale, sur une plaie ouverte ou lors d'une intervention chirurgicale.

Elle peut par ailleurs permettre la fabrication d'un médicament destiné à être utilisé comme vecteur de libération prolongée de substance(s)

Exemple 1 : Formation d'un organogel *in vivo* à partir d'une composition conforme à l'invention.

Dans cet exemple, on cherche à vérifier que la composition conforme à l'invention est bien capable de gélifier *in vivo*. Les essais sont réalisés sur le rat.

On utilise comme solvant organique hydrophobe conforme à l'invention, l'huile de soja et l'éthanol comme solvant organique hydrophile selon l'invention.

La substance organogélatrice choisie est le LAM (N-lauroyl L-alanine méthyle ester)

Les proportions utilisées sont récapitulées dans le tableau suivant :

Produit	Fonction	Proportions
LAM	Organogélateur	17.2 %
Huile de soja	Solvant organique hydrophobe	68.8 %
Ethanol	Solvant organique hydrophile	14 %

On procède tout d'abord à la dissolution de l'organogélateur dans l'éthanol. Puis on rajoute à ce mélange l'huile de soja. Le mélange ainsi obtenu est agité et chauffé jusqu'à homogénéisation complète. Ce mélange reste stable et liquide à température ambiante.

On procède ensuite à l'injection sous cutanée de la composition ainsi obtenue. L'injection est pratiquée au niveau dorsal, à l'aide d'une seringue conventionnelle pour l'injection en sous cutané. Après 2 heures l'animal est sacrifié et un gel semi-solide est extrait du site d'injection, démontrant la formation *in vivo* de l'organogel.

Exemple 2 : Formation d'un organogel *in vivo* à partir d'une composition conforme à l'invention.

On utilise comme solvant organique hydrophobe conforme à l'invention, l'huile de soja et l'éthanol comme solvant organique hydrophile selon l'invention.

La substance organogélatrice choisie est le LAM (N-lauroyl, L-alanine méthyle ester)

Les proportions utilisées sont récapitulées dans le tableau suivant :

Produit	Fonction	Proportions
LAM	Organogélateur	24.6 %
Huile de soja	Solvant organique hydrophobe	57.4 %
Ethanol	Solvant organique hydrophile	18 %

Le procédé d'injection est identique à celui de l'exemple 1, de même que l'apparition d'un organogel 2h30 post-injection.

Exemple 3 : Fabrication d'une composition selon l'invention contenant du FITC-Dextran

Cette composition permet de mesurer *in vitro* le relargage progressif d'une substance active contenue dans un organogel préformé.

On utilise comme principe actif le FITC-dextran qui va permettre de mesurer par dosage de la fluorescence associée, la quantité de dextran libérée par l'organogel conforme à l'invention (Cf. Figure n° 3)

La figure 3 représente le suivi sur 20 jours du profil de libération du FITC-dextran (Poids moléculaire = 9500) à partir d'un gel constitué d'huile de soja et de 30 % de LAM dans le PBS à 37°C. Chaque point représente la valeur moyenne \pm d.e.m. La surface du gel exposé était de 0.61 cm².

Produit	Fonction	Proportions
FITC-Dextran	Substance active	1.3 %
LAM	Organogélateur	30 %
Huile de soja	Solvant organique hydrophobe	68.7 %

On procède tout d'abord à la dissolution à chaud du LAM dans l'huile de soja. Puis on disperse à chaud le FITC-dextran dans la phase organique formée après l'avoir préalablement broyé au mortier, jusqu'à l'obtention d'une composition liquide homogène.

Ce mélange liquide est ensuite introduit gélifié par refroidissement dans un tube à essai. On ajoute sur le gel une solution aqueuse saline de tampon phosphate salin.

On prélève ensuite sur une période de 20 jours, des échantillons du liquide environnant l'organogel conforme à l'invention. On peut alors doser la fluorescence émise par ces échantillons et ainsi constater la libération prolongée du FITC-Dextran dans le milieu environnant. Dans l'hypothèse où un tel gel serait administré *in vivo* et conformément à la présente invention, un solvant organique du type éthanol devrait être rajouté de façon à inhiber le processus de gélification avant l'injection.

Les résultats de ce dosage sont récapitulés sur la figure N° 3.

Exemple 4 : Mise en évidence *in vivo* des propriétés hystérétiques d'un organogel conforme à l'invention. Exemple de gélification sans solvant hydrophile.

La solution organogélifiante est préparée à partir des constituants suivants :

Produit	Fonction	Proportions
LAM	Organogélateur	40 %
Benzyl benzoate / 5 % alcool benzylique	Solvant organique hydrophobe	60 %

Les propriétés hystérétiques de cet organogel ont préalablement été déterminées pour que la température de transition liquide/gel soit inférieure à 30°C et que la température de transition gel/liquide soit supérieure à 37°C.

5 La solution organogélifiante est tout d'abord amenée à l'état liquide par chauffage, puis un volume de 180 µL de cette solution revenue à température ambiante est injecté en sous cutané chez le rat. Une fois l'injection terminée, une compresse à 4°C est apposée sur le site d'injection pendant 3 minutes, afin d'y abaisser la température et de provoquer la
10 gélification.

L'animal est sacrifié 2h30 après l'injection et une observation visuelle de la forme de l'implant est effectuée. Puis l'implant est extrait du site d'injection et pesé.

15 Dans cette expérimentation, l'implant avait une forme discoïdale d'environ 1 cm de diamètre et un poids de 130 mg.

REVENDICATIONS

1. Composition thermosensible sous forme liquide contenant

- un liquide organique hydrophobe,
- 5 - une substance organogélatrice dont les molécules ont la capacité de se lier entre elles par liaisons de faible énergie, et
- une substance bioactive,

qui passe sous forme d'organogel lorsqu'elle entre en contact avec un liquide physiologique, lors de son administration à un corps animal, en particulier
10 l'homme.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la formation de l'organogel se fait par refroidissement du site d'application de ladite composition.

15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un solvant organique hydrophile capable de créer des liaisons faibles avec la substance organogélatrice, et que la formation de l'organogel se fait par diffusion dudit solvant organique hydrophile vers le milieu aqueux.

20 4. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit organogel possède une température de transition de l'état liquide à l'état gel inférieure à la température du site d'application dans le cas où l'organogel est administré sans solvant organique hydrophile et une température de transition de l'état gel à l'état liquide supérieure à la température corporelle.

25 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit organogel possède une température de transition de l'état liquide à l'état gel inférieure à 30 °C et une température de transition de l'état gel à l'état liquide
30 supérieure à + 35°C.

6. Composition selon l'une des revendications 3 à 5 caractérisée en ce que la proportion du solvant organique hydrophile est inférieure à 60 %, et préférentiellement inférieure à 20 % en poids de ladite composition.

5 7. Composition selon l'une des revendications 3 à 6 caractérisée en ce que ledit solvant organique hydrophile appartient au groupe comprenant l'éthanol, le glycérol, l'alcool benzylique, le propylène glycol, le N-méthylpyrrolidone et le diméthylsulfoxyde (DMSO), le poly(éthylène) glycol de faible poids
10 moléculaire, le chlorobutanol, le furfural, le N-N-diméthylacétamide, le glycérol formol, l'isopropylidène glycérol, le lactate d'éthyle, l'acide acétique et l'acide lactique.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit solvant organique hydrophile est l'éthanol.

15 9. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit liquide organique hydrophobe appartient au groupe comprenant les huiles végétales, les triglycérides, les huiles semi-synthétiques, et les solvants organiques non miscibles à l'eau.

20 10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que ladite substance organique hydrophobe est l'huile de soja, le squalène, le benzoate de benzyle, un triglycéride, ou un mélange de benzoate de benzyle et d'alcool benzylique.

25 11. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite substance biologiquement active appartient au groupe comprenant les protéines, les peptides, les acides aminés, les vitamines, les acides nucléiques et les oligonucléotides.

30 12. Composition selon la revendication 11 caractérisée en ce que ladite

l'interféron β , la somatostatine, l'héparine, les interleukines, l'érythropoïétine, la calcitonine, l'hormone de croissance humaine, l'hormone thyroïdienne.

5 13. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la substance organogélatrice représente entre 0,5 et 70 % en poids du poids total de ladite composition.

10 14. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la substance organogélatrice est une molécule de faible poids moléculaire présentant des extrémités acide, alcool ou amine, notamment un dérivé d'acides aminés.

15 15. Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce que la substance organogélatrice appartient au groupe des dérivés esters de l'alanine.

20 16. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que ladite substance organogélatrice est le N-lauroyl L-alanine méthyle ester ou N-lauroyl L-alanine éthyle ester.

25 17. Organogel obtenu à partir de la composition selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il reste sous forme gélifiée stable entre la température d'application et la température de transition gel/liquide de ladite composition.

30 18. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 17 pour la fabrication d'un médicament destiné à être injecté dans l'organisme par voie parentérale extravasculaire et notamment par voie sous cutanée, intradermique, intrapéritonéale ou intramusculaire, ou destiné à être administré par voie intra-oculaire ou par voie vaginale, sur une plaie ouverte ou lors d'une intervention chirurgicale.

l'interféron β , la somatostatine, l'héparine, les interleukines, l'érythropoïétine, la calcitonine, l'hormone de croissance humaine, l'hormone thyroïdienne.

5 13. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la substance organogélatrice représente entre 0,5 et 50 % en poids du poids total de ladite composition.

10 14. Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la substance organogélatrice est une molécule de faible poids moléculaire présentant des extrémités acide, alcool ou amine, notamment un dérivé d'acides aminés.

15 15. Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce que la substance organogélatrice appartient au groupe des dérivés esters de l'alanine.

20 16. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que ladite substance organogélatrice est le N-lauroyl L-alanine méthyle ester ou N-lauroyl L-alanine éthyle ester.

25 17. Organogel obtenu à partir de la composition selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il reste sous forme gélifiée stable entre la température d'application et la température de transition gel/liquide de ladite composition.

30 18. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 17 pour la fabrication d'un médicament destiné à être injecté dans l'organisme par voie parentérale extravasculaire et notamment par voie sous cutanée, intradermique, intrapéritonéale ou intramusculaire, ou destiné à être administré par voie intra-oculaire ou par voie vaginale, sur une plaie ouverte ou lors d'une intervention chirurgicale.

19. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 18 pour la fabrication d'un médicament destiné à être utilisé comme vecteur de libération prolongée de substance(s) bioactive(s) dans l'organisme.

5 20. Procédé de préparation d'une composition selon la revendication 1, caractérisé en ce que la substance bioactive, éventuellement en solution aqueuse, est ajoutée au mélange constitué de la substance organogélatrice et du solvant organique hydrophobe.

10 21. Procédé de préparation d'une composition selon la revendication 3 qui consiste à

- dissoudre la substance organogélatrice dans le solvant organique hydrophile, puis à
- incorporer la substance bioactive et le solvant organique hydrophobe.

15

22. Procédé selon la revendication 21, caractérisé en ce que lorsque la substance bioactive est peu soluble ou pas soluble dans la phase organique, une solution aqueuse de ladite substance est dispersée sous agitation dans la phase organique constituée de la substance organogélatrice et du solvant

20

organique hydrophile.

FIGURE 1

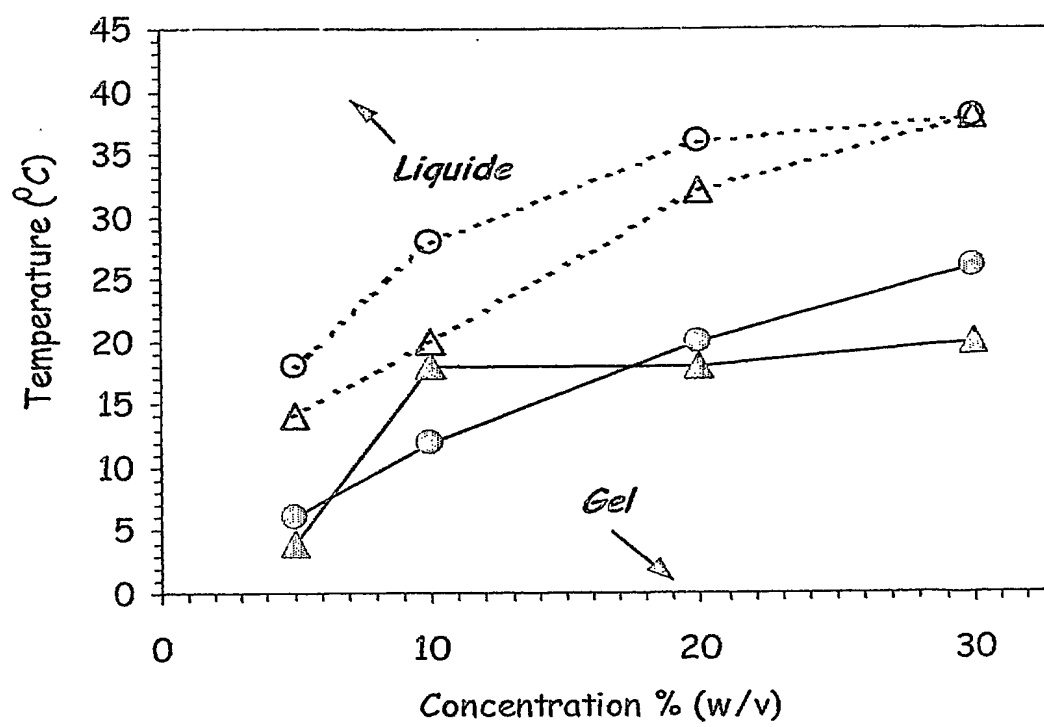


FIGURE 2

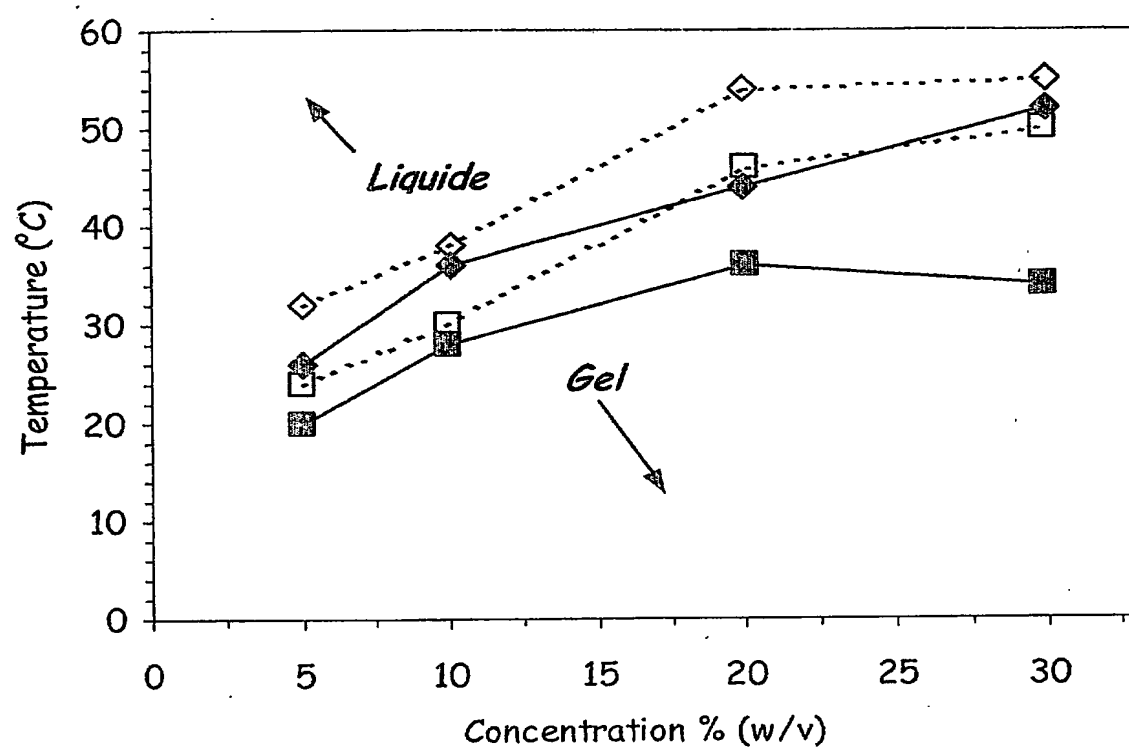
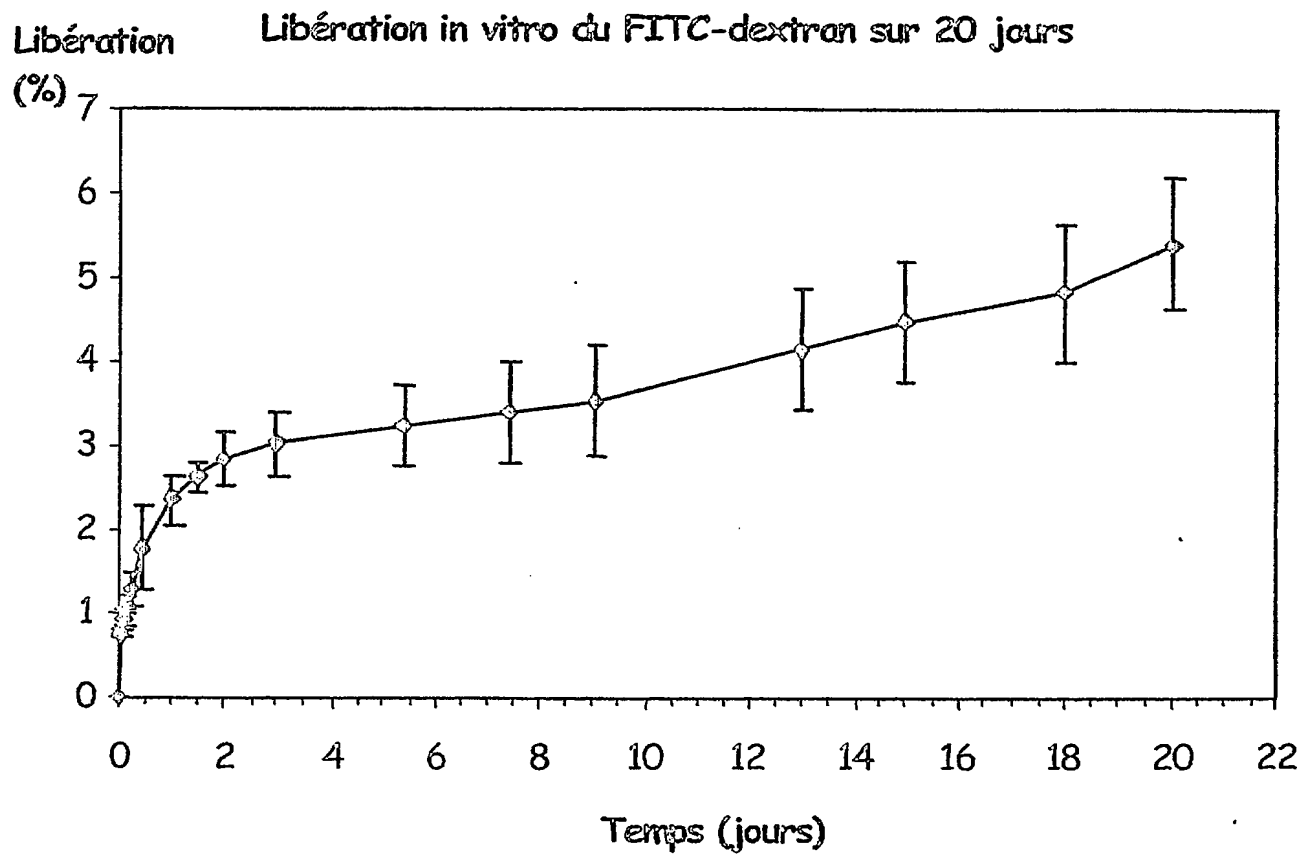


FIGURE 3



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

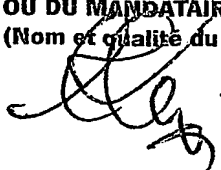
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 1

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260895

Vos références pour ce dossier (facultatif)		239533 SC	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0203059	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
COMPOSITION A PROPRIETES GELIFIANTES DESTINEE A LA DELIVRANCE PROLONGEE DE SUBSTANCES BIO-ACTIVES.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
ETHYPHARM : 21 rue Saint Mathieu 78550 HOUDAN - FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LEROUX Jean-Christophe	
Prénoms			
Adresse	Rue	329 Notre-Dame E, Apt 327	
	Code postal et ville	MONTREAL, QUEBEC H2Y 3Z2-CANADA	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		COUFFIN-HOARAU Anne-Claude	
Prénoms			
Adresse	Rue	3671 Drolet	
	Code postal et ville	MONTREAL, QUEBEC H2X 3H7-CANADA	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
 92-1234			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.